

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 18.12.2009 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Rivastigmin-Pflaster und Galantamin bei Alzheimer Demenz im Rahmen eines Ergänzungsauftrags beauftragt.

## **Hintergrund**

Anfang 2007 wurde der Bericht A05-19A „Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz“ veröffentlicht. Im Sommer 2009 wurde das IQWiG vom G-BA beauftragt, in einer Aktualisierungsrecherche in Form eines Rapid Reports (Auftrag A09-03) festzustellen, ob inzwischen substanziell neue Evidenz zu den Cholinesterasehemmern vorliegt. Der Rapid Report stellte Aktualisierungsbedarf für 2 Fragestellungen fest.

Für den Vergleich Galantamin vs. Placebo bzw. keine Behandlung erschien es aufgrund einer relevanten Menge zusätzlicher Daten möglich, dass eine erneute Bewertung dieser Fragestellung die hierzu im Abschlussbericht A05-19A getroffenen Aussagen ändert. Zudem wurde festgestellt, dass nach Fertigstellung des Abschlussberichts A05-19A eine neue Applikationsform von Rivastigmin (Pflaster zur transdermalen Applikation) zugelassen wurde. Eine Bearbeitung dieser neuen Fragestellung würde daher zu zusätzlichen Aussagen führen.

## **Fragestellung**

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren die Aktualisierung der Bewertung des Nutzens von Galantamin sowie die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Rivastigmin als transdermales Pflaster jeweils bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

## **Methoden**

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zur oben genannten Fragestellung vorgenommen. Hierzu wurden sämtliche für den Abschlussbericht A05-19A sowie den Rapid Report A09-03 relevanten identifizierten Studien, Publikationen, Studienberichte und Studienregisterinformationen zu Galantamin sowie Rivastigmin-Pflaster, die die vordefinierten Einschlusskriterien erfüllten, für den vorliegenden Auftrag herangezogen und in die Bewertung einbezogen.

Im Projektverlauf wurde eine Aktualisierungsrecherche für den Zeitraum ab September 2009 analog zur Recherche des Rapid Reports A09-03 in bibliografischen Datenbanken, öffentlich zugänglichen Studienregistern und öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden durchgeführt. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Die Suche nach relevanten systematischen Übersichten erfolgte in den

Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die systematischen Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien durchsucht. Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 14.07.2011. Zudem wurden Unterlagen von Herstellerfirmen (Janssen-Cilag GmbH und Novartis Pharma GmbH) zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien herangezogen.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Endpunkten geordnet gegenübergestellt und beschrieben. Diese wurden unterteilt in patientenrelevante, angehörigenrelevante und ergänzende Endpunkte.

### **Ergebnisse**

Insgesamt wurden 9 placebokontrollierte Studien als relevant für die Bewertung des Nutzens von Galantamin identifiziert (Studiendauer 4 bis 24 Monate, Studiengröße zwischen 130 und 978 Patienten). 6 dieser Studien wurden bereits in A05-19A bewertet, 3 Studien wurden in A09-03 identifiziert. 1 dieser 3 Studien (Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung) wurde aufgrund ihres speziellen Studiendesigns separat bewertet.

Für die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Rivastigmin-Pflaster wurden 2 relevante Studien identifiziert (Studiendauer 24 Wochen, Studiengröße 859 und 892 Patienten, beide in A09-03 identifiziert). Es handelte sich dabei um eine vierarmige aktiv- und placebokontrollierte Studie (Komparatoren: Rivastigmin-Pflaster 10 cm<sup>2</sup> und 20 cm<sup>2</sup>, Rivastigmin zur oralen Applikation [12 mg] und Placebo) sowie um eine placebokontrollierte Studie zu Rivastigmin-Pflaster 5 cm<sup>2</sup> und 10 cm<sup>2</sup>.

Zu beiden Fragestellungen ergab die Aktualisierungsrecherche keine neuen Treffer.

Sämtliche bei den Herstellern angeforderten Studieninformationen wurden für die vorliegende Nutzenbewertung zur Verfügung gestellt.

### ***Galantamin versus Placebo***

Für die Endpunkte **Aktivitäten des täglichen Lebens** und **begleitende psychopathologische Symptome** wurden jeweils in der Meta-Analyse statistisch signifikante Effekte zugunsten von Galantamin gefunden. Die standardisierten Effektgrößen zugunsten von Galantamin betragen 0,19 (95 %-KI [0,10; 0,27]) beziehungsweise 0,11 (95 %-KI [0,02; 0,20]). Da für die verwendeten Skalen keine Angaben zur Einschätzung der Relevanz dieser Effekte bzw. der beobachteten Effektstärken identifiziert wurden, wurde eine standardisierte Effektgröße von 0,2 als Grenzwert zur Bewertung herangezogen. In beiden Fällen lag sowohl der Effektschätzer als auch die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb dieser Grenze. Die Relevanz des vorliegenden Effekts konnte daher nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden.

Damit liegt in den Bereichen Aktivitäten des täglichen Lebens und begleitende psychopathologische Symptome kein Beleg für einen Nutzen vor.

Für den Endpunkt **kognitive Leistungsfähigkeit** zeigte sich in der Meta-Analyse der ADAS-cog-Non-Responder ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Galantamin (OR 0,48; 95 %-KI [0,39; 0,58],  $p < 0,001$ ). Die in den Studien berichteten Responderanalysen basierten auf der etablierten Minimal Important Difference (MID) von 4 Punkten für eine individuelle Veränderung auf der ADAS-cog-Skala. Der beobachtete statistisch signifikante Effekt wurde im vorliegenden Fall als relevanter Effekt angesehen, da die Responserdefinition bereits eine Schwelle der Relevanz (nämlich die MID) beinhaltet. Zusammenfassend ergab sich für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit ein Beleg für einen Nutzen von Galantamin im höheren Dosierungsbereich.

Zu den Endpunkten **gesundheitsbezogene Lebensqualität** und **Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)** wurden in den Studien keine Daten berichtet.

Es ließ sich kein Beleg für eine gegenüber Placebo veränderte **Mortalität** unter einer Galantamin-Therapie erkennen. Allerdings wurden nur wenige Todesfälle beobachtet, und es lagen keine auf diesen Endpunkt ausgerichteten Studien vor.

Für den Endpunkt **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo (OR 2,00; 95 %-KI [1,52; 2,65],  $p < 0,001$ ). Somit ergab sich für den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ein Beleg für einen Schaden von Galantamin. Hinsichtlich des Endpunkts **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor (OR 1,05; 95 %-KI [0,83; 1,33],  $p = 0,709$ ). Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ergab sich daher kein Beleg für einen Schaden von Galantamin. Für **einzelne unerwünschte Ereignisse** (Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Schwindel) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo und somit für diese unerwünschten Ereignisse ein Beleg für einen Schaden von Galantamin. Für das unerwünschte Ereignis Diarrhoe lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Daher ergab sich für das unerwünschte Ereignis Diarrhoe kein Beleg für einen Schaden von Galantamin.

Für den Endpunkt **Lebensqualität der betreuenden Angehörigen**, der in 4 Studien erhoben wurde, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Galantamin (Hedges'  $g$ : 0,11; 95 %-KI [0,00; 0,21]). Der Unterschied konnte jedoch nicht als klinisch relevant eingestuft werden, da sowohl der Effektschätzer als auch die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von 0,2 lag. Zudem beruhte das Ergebnis wesentlich auf 2 Studien mit hohem Verzerrungspotenzial. Insgesamt ergab sich für den Endpunkt Lebensqualität der betreuenden Angehörigen kein Beleg für einen Effekt zugunsten von Galantamin.

Zum angehörigerelevanten Endpunkt **Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en)** lagen keine neuen Daten vor. Die Ergebnisse wurden im Abschlussbericht A05-19A beschrieben und bewertet. Hier wurde berichtet, dass die vorliegenden Daten lediglich einen Hinweis auf eine günstige Beeinflussung des Betreuungsaufwands durch Galantamin gaben.

Zu den Endpunkten **interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand** sowie **Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung** wurden in den Studien keine Daten berichtet.

Für den Endpunkt **klinisches Globalurteil** zeigte sich in der Meta-Analyse der CIBIC-plus-Non-Responder eine moderate Heterogenität ( $I^2 = 47\%$ ,  $p = 0,08$ ), sodass die Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers nicht sinnvoll war. Die qualitative Bewertung der Ergebnisse zu den Anteilen der CIBIC-plus-Non-Responder in den einzelnen Studien ergab einen Beleg für einen Effekt zugunsten von Galantamin im höheren Dosierungsbereich.

#### ***Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung mit Galantamin***

Die im Folgenden getroffenen Aussagen bezüglich einer Galantamin-Weiterbehandlung im Anschluss an eine 1-jährige Therapie mit Galantamin bei Therapierespondern beruhen ausschließlich auf den Daten einer einzigen kleinen, randomisierten, placebokontrollierten Studie (GAL-ITA-2-Studie).

Für den Endpunkt **Aktivitäten des täglichen Lebens** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich von Galantamin mit Placebo. Somit lag für diesen Endpunkt kein Beleg für einen Nutzen von Galantamin in der Langzeitbehandlung vor.

Für den Endpunkt **kognitive Leistungsfähigkeit** zeigte sich bei der Operationalisierung Änderungen auf der ADAS-cog-Skala im Vergleich zu Baseline kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich von Galantamin mit Placebo. Somit lag für diese Operationalisierung kein Beleg für einen Nutzen von Galantamin auf die kognitive Leistungsfähigkeit in der Langzeitbehandlung vor. Die weitere Operationalisierung Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 4$  Punkte auf der ADAS-cog-Skala ergab hingegen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Galantamin (Hazard Ratio 1,78; 95 %-KI [1,07; 2,94]). Aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse zum Endpunkt Kognition wird insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Galantamin-Weiterbehandlung nach Vorbehandlung bei Respondern abgeleitet.

Zu den Endpunkten **begleitende psychopathologische Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität** und **Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)** wurden in der Studie keine Daten berichtet.

Es ließ sich kein Beleg für eine gegenüber Placebo veränderte **Mortalität** unter einer Galantamin-Langzeittherapie erkennen. Allerdings wurden nur wenige Todesfälle beobachtet und die Studie war nicht auf diesen Endpunkt ausgerichtet.

Für die Endpunkte **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse** ergaben sich jeweils numerisch auffällige, jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ( $p = 0,155$ ;  $p = 0,247$ ). Somit lag für diese Endpunkte kein Beleg für einen Schaden von Galantamin in der Langzeitbehandlung vor.

Die berichteten Ereignisraten für die **einzelnen unerwünschten Ereignisse** Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schwindel und Appetitlosigkeit waren sehr gering. Daher konnten für diese einzelnen unerwünschten Ereignisse keine verlässlichen Aussagen aus den vorliegenden Daten abgeleitet werden.

Zu den Endpunkten **Lebensqualität der betreuenden Angehörigen, Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en), interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand** sowie **Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung** wurden in der Studie keine Daten berichtet.

Der Endpunkt **klinisches Globalurteil** wurde aufgrund eines hohen Nichtberücksichtigungsanteils in der Auswertung nicht bewertet.

### ***Rivastigmin-Pflaster versus Placebo***

Die im Folgenden getroffenen Aussagen zum Vergleich Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup>) mit Placebo beruhen ausschließlich auf den Daten einer einzigen mittelgroßen randomisierten kontrollierten Studie (D1301-Studie). Für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) mit Placebo lagen Daten aus 2 Studien vor.

Für den Endpunkt **Aktivitäten des täglichen Lebens** wurde in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) gefunden. Die standardisierte Effektgröße zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) betrug 0,20 (95 %-KI [0,08; 0,31]). Da für die verwendeten Skalen ADCS-ADL und DAD keine Angaben zur Einschätzung der Relevanz dieser Effekte bzw. der beobachteten Effektstärken identifiziert wurden, wurde eine standardisierte Effektgröße von 0,2 als Grenzwert zur Bewertung herangezogen. Da die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb dieser Grenze lag, konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. Der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup>) mit Placebo zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,270$ ). Damit lag für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens kein Beleg für einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup> oder 10 cm<sup>2</sup>) im Vergleich zu Placebo vor.

Für den Endpunkt **kognitive Leistungsfähigkeit** zeigte der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) mit Placebo in der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) hinsichtlich des Anteil der ADAS-cog-Non-Responder (OR 0,70; 95 %-KI [0,52; 0,95], p = 0,023), wobei beide Einzelstudien jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigten. Da die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls mit 0,95 nahe bei 1 (d. h. Gruppengleichheit) lag und die IDEAL-Studie, die für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet war, in die Meta-Analyse mit einem Gewicht von fast 60 % einging, war eine Überprüfung der Robustheit dieses Ergebnisses mittels Sensitivitätsanalysen notwendig.

In einer dieser Sensitivitätsanalysen wurden alle Patienten, die nicht in die primär verwendete ITT-LOCF-RDO-Analyse eingingen, als Non-Responder definiert. Hier zeigte sich weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) (OR 0,73; 95 %-KI [0,54; 0,99], p = 0,046). Da die Verwendung von LOCF-Daten als Ersetzungsstrategie für fehlende Werte bei der Alzheimer Demenz aufgrund des progredienten Verlaufs der Erkrankung problematisch sein kann, wurde eine weitere Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der alle Patienten, die nicht vollständig bis zum Studienende nachbeobachtet wurden, in beiden Gruppen als Non-Responder gewertet wurden. Diese Analyse wurde auf Basis der im Studienbericht der IDEAL-Studie vorliegenden Informationen mit bis zum Studienende beobachteten Patienten („Observed Cases“) durchgeführt. In dieser zweiten Sensitivitätsanalyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) und Placebo (OR 0,78; 95 %-KI [0,56; 1,07], p = 0,124). Damit konnte insgesamt nicht ausgeschlossen werden, dass die Gesamtaussage durch die unterschiedlichen Anteile nicht in der Auswertung berücksichtigter Patienten maßgeblich beeinflusst wurde. Eine Subgruppenanalyse für das Merkmal Alter ergab für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit darüber hinaus einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (Interaktionstest: p = 0,142). Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) für Patienten < 75 Jahre, aber nicht für Patienten ≥ 75 Jahre. Ausgehend von der Gesamtanalyse ergab sich für Patienten < 75 Jahre weiterhin ein Hinweis auf einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Da lediglich ein Hinweis auf Effektmodifikation vorlag, wurde auch ein Effekt in der Gruppe von Patienten ≥ 75 Jahre nicht vollständig negiert. Aufgrund der unsicheren Datenlage liegt jedoch für die Altersgruppe nur ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) vor.

Der Vergleich zwischen Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup>) und Placebo ergab keine statistische Signifikanz (p = 0,329).

Insgesamt ergab sich bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit ein Hinweis auf, aber kein Beleg für einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>). Dieser Hinweis gilt für Patienten < 75 Jahre. Für Patienten ≥ 75 Jahre ist die Datenlage weniger sicher, sodass sich nur ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) ergibt. Für Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup>) ergab sich kein Beleg für einen Nutzen.

Zu den Endpunkten **gesundheitsbezogene Lebensqualität** und **Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)** wurden in den Studien keine Daten berichtet.

Für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) mit Placebo zeigte sich für den Endpunkt **begleitende psychopathologische Symptome** in der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied (Hedges' g: 0,03; 95 %-KI [-0,09; 0,15], p = 0,656). Auch der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup>) mit Placebo zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (p = 0,911). Für den Endpunkt begleitende psychopathologische Symptome liegt somit kein Beleg für einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup> oder 10 cm<sup>2</sup>) gegenüber Placebo vor.

Es ließ sich kein Beleg für eine gegenüber Placebo veränderte **Mortalität** unter einer Rivastigmin-Pflaster-Therapie (5 cm<sup>2</sup> oder 10 cm<sup>2</sup>) erkennen. Allerdings wurden nur wenige Todesfälle beobachtet und die Studie war nicht auf diesen Endpunkt ausgerichtet.

Der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup> oder 10 cm<sup>2</sup>) mit Placebo zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten einer Placebobehandlung für den Endpunkt **Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen** (5 cm<sup>2</sup>: p = 0,019; 10 cm<sup>2</sup>: OR 1,73; 95 %-KI [1,15; 2,62], p = 0,009). Somit lagen für den Endpunkt Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ein Beleg für einen Schaden von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) und ein Hinweis auf einen Schaden von Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup>) vor. Bei **schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen** zeigte der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup> oder 10 cm<sup>2</sup>) mit Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (5 cm<sup>2</sup>: p = 0,377; 10 cm<sup>2</sup>: OR 0,90; 95 %-KI [0,58; 1,40], p = 0,643). Daher lag für diesen Endpunkt kein Beleg für einen Schaden von Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup> oder 10 cm<sup>2</sup>) vor.

Für **einzelne unerwünschte Ereignisse** (Übelkeit, Erbrechen) ergaben die Meta-Analysen zum Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) mit Placebo statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Placebo und somit für diese unerwünschten Ereignisse einen Beleg für einen Schaden von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>). Für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup>) mit Placebo zeigte sich kein Beleg für einen Schaden von Rivastigmin-Pflaster für die unerwünschten Ereignisse Übelkeit und Erbrechen. Ebenfalls konnte kein signifikanter Unterschied für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup> oder 10 cm<sup>2</sup>) mit Placebo für die unerwünschten Ereignisse Diarrhoe, Appetitlosigkeit und Schwindel festgestellt werden. Daher ergab sich für diese unerwünschten Ereignisse kein Beleg für einen Schaden von Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup> oder 10 cm<sup>2</sup>).

Der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup> oder 10 cm<sup>2</sup>) mit Placebo zeigte für einzelne Hautirritationen (Erythem, Ödem und Juckreiz [nur 10 cm<sup>2</sup>] [jeweils moderate oder schwere Reaktion]) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Placebo. Daher ergaben sich für diese unerwünschten Ereignisse Belege für (10 cm<sup>2</sup>) bzw. Hinweise auf (5 cm<sup>2</sup>) einen

Schaden von Rivastigmin-Pflaster. Für weitere Hautirritationen (Schuppung, Risse, Schmerz, Stechen und Brennen) ergaben sich jeweils keine Belege für einen Schaden von Rivastigmin-Pflaster.

Für den Endpunkt **Lebensqualität der betreuenden Angehörigen** erbrachte der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) mit Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,886$ ). Zusammenfassend ergab sich für den Endpunkt Lebensqualität der betreuenden Angehörigen kein Beleg für einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) gegenüber Placebo. Für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup>) mit Placebo lagen keine Daten vor.

Zu den Endpunkten **Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en), interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand** sowie **Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung** wurden in den beiden Studien keine Daten berichtet.

Für den Endpunkt **klinisches Globalurteil** zeigte die Meta-Analyse zum Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) mit Placebo hinsichtlich des Anteils der CIBIC-plus- bzw. ADCS-CGIC-Non-Responder einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) (OR 0,71; 95 %-KI [0,54; 0,92],  $p = 0,009$ ). Der Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup>) mit Placebo zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Endpunkt klinisches Globalurteil ( $p = 0,063$ ). Zusammenfassend ergab sich für den Endpunkt klinisches Globalurteil ein Beleg für einen Effekt zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>). Jedoch ergab sich kein Beleg für einen Effekt zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup>).

#### ***Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) versus Rivastigmin p. o. (12 mg)***

Die im Folgenden getroffenen Aussagen zum Vergleich Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) mit Rivastigmin p. o. (12 mg) beruhen ausschließlich auf den Daten einer einzigen mittelgroßen, randomisierten, kontrollierten Studie (IDEAL-Studie). Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie ist zu beachten, dass sie nicht auf den Nachweis der Gleichwertigkeit beider Darreichungsformen ausgerichtet war.

Für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) mit Rivastigmin p. o. zeigten sich für die Endpunkte **Aktivitäten des täglichen Lebens** ( $p = 0,691$ ), **kognitive Leistungsfähigkeit** ( $p = 0,447$ ) und **begleitende psychopathologische Symptome** ( $p = 0,804$ ) keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für diese Endpunkte lag somit kein Beleg für einen Zusatznutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) gegenüber Rivastigmin p. o. vor.

Zu den Endpunkten **gesundheitsbezogene Lebensqualität** und **Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)** wurden in der Studie keine Daten berichtet.

Es ließ sich kein Beleg für eine gegenüber Rivastigmin p. o. veränderte **Mortalität** unter einer Rivastigmin-Pflaster-Therapie erkennen. Allerdings wurden nur wenige Todesfälle beobachtet und die Studie war nicht auf diesen Endpunkt ausgerichtet.

Für die Endpunkte **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse** und **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse** ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Vergleich von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) mit Rivastigmin p. o. ( $p = 0,804$ ;  $p = 0,399$ ). Somit ergaben sich für diese Endpunkte keine Belege für einen größeren oder geringeren Schaden von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) im Vergleich zu Rivastigmin p. o.

Für **einzelne unerwünschte Ereignisse** (Übelkeit, Erbrechen und Schwindel) ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) und somit für diese unerwünschten Ereignisse ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) im Vergleich zu Rivastigmin p. o. Für die unerwünschten Ereignisse Diarrhoe und Appetitlosigkeit sowie die Hautirritationen Ödem, Schuppung, Risse und Schmerz, Stechen, Brennen (jeweils moderate oder schwere Hautreaktion) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede und somit kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) im Vergleich zu Rivastigmin p. o. Demgegenüber ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Rivastigmin p. o. für die unerwünschten Ereignisse Erythem und Juckreiz (jeweils moderate oder schwere Hautreaktion) und somit für diese unerwünschten Ereignisse ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) im Vergleich zu Rivastigmin p. o.

Für den Endpunkt **Lebensqualität der betreuenden Angehörigen** zeigte sich für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) mit Rivastigmin p. o. kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,742$ ). Für diesen Endpunkt liegt somit kein Beleg für einen unterschiedlichen Effekt von Rivastigmin-Pflaster und Rivastigmin p. o. vor.

Zu den Endpunkten **Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en), interventions- und erkrankungsbedingter Aufwand** sowie **Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung** wurden in der Studie keine Daten berichtet.

Für den Endpunkt **klinisches Globalurteil** zeigte sich für den Vergleich Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) mit Rivastigmin p. o. kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,520$ ). Für diesen Endpunkt liegt somit kein Beleg für einen unterschiedlichen Effekt von Rivastigmin-Pflaster und Rivastigmin p. o. vor.

## Fazit

### *Galantamin vs. Placebo*

Es gibt einen Beleg für einen Nutzen der Galantamin-Therapie (mittlere bis hohe Dosis) bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Alzheimer Demenz für den Endpunkt

kognitive Leistungsfähigkeit. Dem Beleg für einen Nutzen steht ein Beleg für einen Schaden aufgrund häufiger auftretender gastrointestinaler Nebenwirkungen sowie häufiger auftretender Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gegenüber. Es gibt keinen Beleg dafür, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder Todesfälle unter Galantamin häufiger auftreten als unter Placebo.

In den Bereichen Aktivitäten des täglichen Lebens und begleitende psychopathologische Symptome zeigten sich zwar Effekte der Galantamin-Therapie. Aufgrund der geringen Ausprägung dieser Effekte ist deren Relevanz für die Patienten jedoch nicht nachgewiesen, sodass sich insgesamt kein Beleg für einen Nutzen von Galantamin in diesen Bereichen ergab.

Diese Aussagen beschränken sich auf einen Behandlungszeitraum von bis zu 6 Monaten.

### ***Galantamin-Weiterbehandlung nach Galantamin-Vorbehandlung***

Es lag eine Langzeitstudie zu Galantamin vor, die untersuchte, ob die Fortführung einer Galantamin-Therapie bei Patienten, bei denen eine Verbesserung im Bereich der Kognition unter Galantamin beobachtet wurde, sinnvoll ist. Aus dieser Studie ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Weiterbehandlung nach 12-monatiger Vorbehandlung mit Galantamin für den Endpunkt kognitive Leistungsfähigkeit.

### ***Rivastigmin-Pflaster vs. Placebo***

Es gibt keinen Beleg für einen Nutzen der Rivastigmin-Pflaster-Therapie bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Alzheimer Demenz. Dies gilt sowohl für eine Größe von 5 cm<sup>2</sup> täglich als auch für eine Größe von 10 cm<sup>2</sup> täglich. Im Bereich Aktivitäten des täglichen Lebens zeigte sich zwar ein Effekt der Rivastigmin-Pflaster-Therapie (10 cm<sup>2</sup>). Aufgrund der geringen Ausprägung dieses Effektes ist dessen Relevanz jedoch nicht nachgewiesen. Im Bereich Kognition zeigte sich zwar ein relevanter Effekt, das Ergebnis war jedoch von der Art der statistischen Auswertung abhängig und daher nicht ausreichend robust. Insgesamt ergab sich daher ein Hinweis auf einen Nutzen der Behandlung mit Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) im Bereich Kognition. Dieser Hinweis gilt für Patienten < 75 Jahre. Für Patienten ≥ 75 Jahre ist die Datenlage weniger sicher, sodass sich nur ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) ergibt. Für Rivastigmin-Pflaster (5 cm<sup>2</sup>) ergab sich auch im Bereich Kognition kein Beleg für einen Nutzen.

Zudem gibt es einen Hinweis auf (5-cm<sup>2</sup>-Pflaster) bzw. Beleg für (10-cm<sup>2</sup>-Pflaster) einen höheren Schaden, und zwar aufgrund häufiger auftretender Hautirritationen moderater bis schwerer Ausprägung, häufiger auftretender gastrointestinaler Nebenwirkungen (nur 10 cm<sup>2</sup>) sowie häufiger auftretender Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Es gibt keinen Beleg dafür, dass schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder Todesfälle unter Rivastigmin-Pflaster häufiger auftreten als unter Placebo.

Diese Aussagen beschränken sich auf einen Behandlungszeitraum von bis zu 24 Wochen. Langzeitstudien zu Rivastigmin-Pflaster im Vergleich zu Placebo liegen bisher nicht vor.

***Rivastigmin-Pflaster vs. Rivastigmin p. o. (12 mg)***

Es gibt keinen Beleg dafür, dass eine Therapie mit Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Alzheimer Demenz einen Zusatznutzen gegenüber einer Therapie mit Rivastigmin p. o. hat. Auch gibt es keinen Beleg dafür, dass die Behandlung mit Rivastigmin-Pflaster einen geringeren Nutzen als die Behandlung mit Rivastigmin p. o. hat. Allerdings liegt nur eine Studie zum Direktvergleich vor, die nicht auf den Nachweis der Gleichwertigkeit der beiden Therapieoptionen angelegt war.

Die Daten zu unerwünschten Ereignissen zeigten keinen Beleg dafür, dass unter Rivastigmin-Pflaster (10 cm<sup>2</sup>) im Vergleich zu Rivastigmin p. o. insgesamt ein geringerer oder größerer Schaden auftritt. Für einzelne unerwünschte Ereignisse zeigte sich ein geringerer Schaden (gastrointestinale Nebenwirkungen), für andere ein größerer Schaden (Hautirritationen) des Pflasters.

Diese Aussagen beschränken sich auf einen Behandlungszeitraum von bis zu 24 Wochen. Langzeitstudien zu Rivastigmin-Pflaster im Vergleich zu Rivastigmin p. o. liegen bisher nicht vor.

**Schlagwörter:** Cholinesteraseinhibitoren, Galantamin, Rivastigmin, Alzheimer-Krankheit, Demenz, Nutzenbewertung, systematische Übersicht

**Keywords:** Cholinesterase Inhibitors, Galantamine, Rivastigmine, Alzheimer Disease, Dementia, Benefit Assessment, Systematic Review